

Le traitement par hydroxycarbamide a révolutionné le cours de la drépanocytose

Pablo Bartolucci*, Mariane de Montalembert**

* Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, maladies génétiques du globule rouge, médecine interne, CHU Henri-Mondor, université Paris-Est-Créteil, 94010 Créteil, France.

** Centre de référence des syndromes drépanocytaires majeurs, service de pédiatrie, hôpital Necker-Enfants malades, 75015 Paris, France Pédiatrie (CHU Necker)

pablobartolucci@hmn.aphp.fr

L'hydroxycarbamide, également nommée hydroxyurée, est utilisée dans cette maladie depuis 20 ans avec une très bonne tolérance tant chez l'adulte que chez l'enfant. Son mode d'action est complexe et pléomorphe. Son usage initial était sous-tendu par sa propriété à augmenter le taux d'hémoglobine fœtale chez de nombreux malades ; l'hémoglobine fœtale s'intercalant dans l'élongation des polymères de l'hémoglobine S, une augmentation du pourcentage d'hémoglobine fœtale améliore la maladie. Néanmoins, cette augmentation n'est pas constante, et est variable d'un patient à l'autre. L'existence de bonnes réponses cliniques malgré une médiocre augmentation du pourcentage

d'hémoglobine fœtale a conduit à chercher d'autres mécanismes. Il a ainsi été montré que l'hydroxycarbamide diminue l'adhérence des globules rouges et des leucocytes aux parois vasculaires (cellules endothéliales et protéines de la matrice sous-endothéliale), ainsi que les interactions globules rouges-leucocytes. Très récemment, une étude a montré que l'hydroxycarbamide diminue de façon importante la quantité de globules rouges SS particulièrement denses de façon indépendante de l'hémoglobine fœtale ; ces globules rouges qui ont des propriétés hémorrhéologiques et cellulaires particulièrement délétères sont associées au niveau d'hémolyse, propre à chaque patient, et aux manifestations vasculaires chroniques de la maladie. L'hydroxycarbamide est pour le moment

utilisée dans la prévention des manifestations aiguës de la maladie. Cet usage thérapeutique préventif fut admis à la suite d'une étude prospective multicentrique américaine, portant sur 299 adultes, qui mit en évidence une importante réduction d'incidence des crises vaso-occlusives (passant de 4,5 à 2,5 crises par an) et des syndromes thoraciques aigus.¹ Le suivi à long terme de 233 patients sur 9 ans montra également une réduction de mortalité de 40 % et une amélioration des paramètres biologiques. L'efficacité chez l'enfant fut d'abord établie par une étude randomisée publiée l'année suivante, montrant une diminution des crises douloureuses.² Elle vient d'être confirmée chez le petit nourrisson (réduction des crises douloureuses, des syndromes thoraciques aigus, des besoins transfusionnels).³ L'indication ayant l'autorisation de mise sur le marché porte actuellement sur des patients ayant des crises vaso-occlusives récurrentes nécessitant une hospitalisation ou ayant fait un syndrome thoracique aigu (v. tableau).

TABLEAU

Indications de l'hydroxycarbamide au cours de la drépanocytose

Indications ayant l'AMM	Indications sans AMM de pratique assez fréquente À discuter au cas par cas	Indications sans AMM de pratique peu fréquente À discuter au cas par cas
Trois hospitalisations dans une année pour crise vaso-occlusive	Patients ayant une vasculopathie chronique de type « phénotype hyperhémolytique » et/ou associé à un pourcentage de GR denses élevé	Prévention de la vasculopathie cérébrale avec ARM normale après normalisation des vitesses au doppler transcrânien (initialement accéléré)
Un syndrome thoracique aigu grave ou deux antécédents de ce syndrome	Patients ayant une hépatopathie chronique	
	Patients ayant une vasculopathie cérébrale et une contre-indication à la transfusion	
	Amélioration de l'anémie (en pédiatrie)	

AMM : autorisation de mise sur le marché ; ARM : angiographie par résonance magnétique ; GR : globules rouges

Néanmoins, en raison de son action sur les globules rouges denses et l'hémolyse, l'usage de l'hydroxycarbamide tend à s'étendre à un nombre croissant de patients n'ayant pas nécessairement des manifestations aiguës fréquentes ou sévères. C'est ainsi que des données établies sur des cohortes de patients semblent indiquer une efficacité sur l'apparition ou l'évolution des manifestations rénales, des ulcères de jambe (paradoxalement puisque l'hydroxycarbamide en est pourvoyeuse), du priapisme et probablement de l'atteinte cardiaque (v. tableau).

En pédiatrie, en particulier, on ignore encore les conséquences sur la fertilité ultérieure de garçons qui ont été traités jeunes et longtemps. Il est important de mentionner que le traitement par hydroxycarbamide ne peut se substituer aux échanges transfusionnels dans la prévention des

accidents vasculaires cérébraux,⁴ sauf cas particuliers.

Le traitement se donne initialement à la dose de 15 à 20 mg/kg, avec une augmentation de dose pouvant aller jusqu'à 30 mg/kg en fonction de la réponse clinique et de la tolérance biologique (leucopénie et thrombopénie). L'hémogramme doit être contrôlé 15 jours après le début du traitement, puis de façon plus espacée (tous les 3 mois) ; en cas d'insuffisance rénale, les doses doivent être réduites en raison d'un risque de toxicité accru du fait de son élimination urinaire ; le dosage de l'hydroxycarbamide n'est pas encore disponible en pratique courante.

Le suivi de grandes cohortes n'a pour le moment pas mis en évidence une augmentation d'incidence de pathologies malignes, comme pouvait le faire craindre son caractère cytotoxique lié à l'inhibition de la ribonucléotide diphosphate réductase

(convertissant les ribonucléotides en désoxyribonucléotides). En revanche, une étude prospective française récente a montré une diminution de la spermatogenèse en cours de traitement, conduisant à proposer aux patients une cryopréservation de sperme avant de débiter le traitement, bien que l'évolution du spermogramme après l'arrêt du traitement n'ait pour le moment pas été documentée. De la même façon, par prudence, l'hydroxycarbamide n'est pas utilisée chez les femmes enceintes ou allaitant (sauf cas particuliers) malgré un nombre de grossesses croissantes sous traitement, sans complication. En cas de manifestations sévères de la maladie lors des grossesses, les échanges transfusionnels demeurent une bonne indication. •

P. Bartolucci déclare n'avoir aucun lien d'intérêts.
M. de Montalembert n'a pas transmis de déclaration d'intérêts.

RÉFÉRENCES

1. Charache S, Terrin ML, Moore RD, et al. Effect of hydroxyurea on the frequency of painful crises in sickle cell anemia. Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in sickle cell anemia. *N Engl J Med* 1995;332:1317-22.
2. Ferster A, Vermeylen C, Cornu G, et al. Hydroxyurea for treatment of severe sickle cell anemia: a pediatric clinical trial. *Blood* 1996;88:1960-4.
3. Wang WC, Ware RE, Miller ST, et al. Hydroxycarbamide in very young children with sickle-cell anaemia: a multicentre, randomised, controlled trial (BABY HUG). *Lancet* 2011;377:1663-72.
4. Ware RE, Helms RW, Investigators SW. Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea (SWITCH). *Blood* 2012;119:3925-32.

Risques liés aux transfusions dans la drépanocytose : l'hémolyse post-transfusionnelle

Anoosha Habibi*, France Noizat-Pirenne**

* Service maladies génétiques du globule rouge, hôpital Henri-Mondor, France.

** EFS Henri-Mondor, 94010 Créteil Cedex, Créteil, France.

anoosha.habibi@hmn.aphp.fr

L'hémolyse post-transfusionnelle au cours de la drépanocytose est un accident grave, à l'origine de 5 % des causes de décès de la maladie. Cet accident a des caractéristiques particulières : il est accompagné de manifestations vaso-occlusives, d'une hémoglobinurie jusqu'à 20 jours après

une transfusion, d'un taux d'hémoglobine plus bas que le taux prétransfusionnel, et de la disparition rapide de l'hémoglobine adulte (HbA) apportée par la transfusion.^{1,2} Une nouvelle transfusion peut aggraver l'état du patient par l'exacerbation de l'hémolyse. La physiopathologie de cet accident étant probablement multifactorielle, la prise en

charge thérapeutique et la prévention sont complexes. Dans 30 % des cas, aucun anticorps antiérythrocytaire n'est détectable.

Physiopathologie

La principale cause de l'hémolyse est la restimulation d'un allo-anticorps anti-érythrocytaire, entrant en conflit avec les globules rouges transfusés. Trente pour cent des patients drépanocytaires sont immunisés. À chaque transfusion, les patients sont exposés dans plus de 50 % des cas à des antigènes immunogènes autres que